

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-73432

(43) 公開日 平成8年(1996)3月19日

(51) Int.Cl.⁸

識別記号

府内整理番号

F I

技術表示箇所

C 07 D 213/55

// C 07 M 7:00

審査請求 未請求 請求項の数1 O.L (全10頁)

(21) 出願番号 特願平6-212957

(22) 出願日 平成6年(1994)9月6日

(71) 出願人 000000206

宇部興産株式会社

山口県宇部市西本町1丁目12番32号

(72) 発明者 原田 勝正

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内

(72) 発明者 松下 明生

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内

(72) 発明者 佐々木 浩史

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 光学活性な7-置換ピリジル-3, 5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体の製法

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 光学活性な7-置換ピリジル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を高収率で容易に得ることができる方法を提供する。

【構成】 光学活性なシップ塩基とチタン化合物とを反応させて得られるチタン錯体と、(E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロビル-5-メトキシメトキシメチル-ピリド-3-イル]-プロブ-2-エン-1-アルヒドジケテンとを、有機溶媒中で反応させて、得られた光学活性な7-置換ピリジル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を製造し、シン還元を行うことにより光学活性な7-置換ピリジル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を製造する方法。

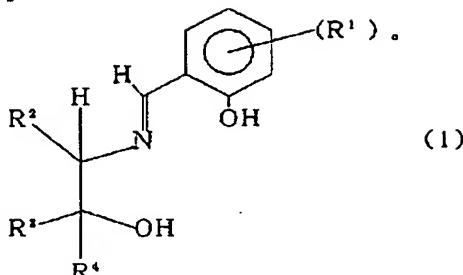
AQ5

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)

【化1】



(式中、R¹ はアルキル基を示し、n は整数0、1、2、3 及び4より選ばれた任意の整数を示し、R² は水素原子、アルキル基、フェニル基を示し、R³、R⁴ は互いに独立して水素原子、アルキル基を示し、R²、R^{*}

2

*³、R⁴ は同時に水素原子であることはない)で表される光学活性なシップ塩基と、一般式(2)

【化2】

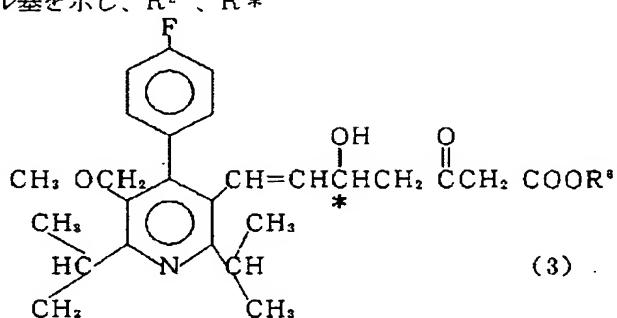


(2)

(式中、R⁵ はアルキル基又はフェニル基を示す)で表されるチタン化合物と反応させて得られるチタン錯体

10 と(E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ビリド-3-イル]-プロパン-1-アールとジケテンとを有機溶媒中で反応させて一般式(3)

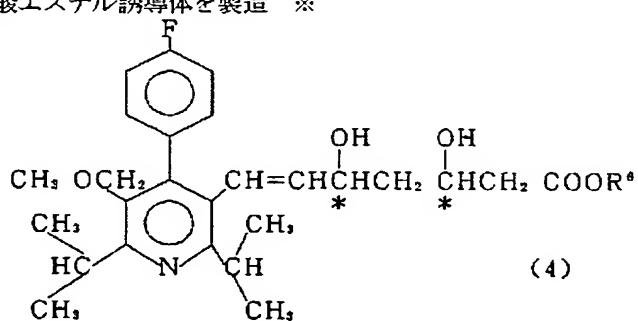
【化3】



(式中、R⁶ アルキル基又はフェニル基を示す)で表される光学活性な7-置換ビリジル-5-ヒドロキシ-3-オキソヘプト-6-エン酸エステル誘導体を製造 ※

※し、シン還元を行い一般式(4)

【化4】



(式中、R⁶ は前記と同じ意味を示す)で表される光学活性な7-置換ビリジル-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸エステル誘導体を生成させることを特徴とする光学活性な7-置換ビリジル-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸エステル誘導体の製法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、光学活性な7-置換ビリジル-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸エステル誘導体の新規な製造方法に関する。光学活性な7-置換ビリジル-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸エステル誘導体は、血中コレステロール低下剤 [4-ヒドロキシ-3-

★メチルグルタリル-5- (HMG) Co-Aリダクターゼ40 阻害剤]合成時の中間体として有用である。

【0002】本発明の目的化合物である光学活性な7-置換ビリジル-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸エステル誘導体、例えば、3R, 5S-(+)-(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ビリド-3-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸n-ブチルエステルより、ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry, 1985年、28巻、No. 3、347~358頁)に記載された方法に準じて、4-ヒドロキシ-3-メチルグル

タリル-5-(HMG)Co-Aリダクターゼ阻害作用を持つ、3R, 5S-(+)-(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸を製造することができる。

【0003】

【従来技術】従来、アルデヒドとジケテンとを反応させて、対応する5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体類を得る方法としては、以下に示すような方法がある。

①ケミストリー レターズ (Chemistry Letters, 1975年、161~164頁) にはアルデヒド類としてシンナムアルデヒドとジケテンとをチタンテトラクロライドの存在下反応させて、メチル 5-ヒドロキシ-3-オキソ-7-フェニル-6-ヘプテノエートを製造する方法が開示されている。しかし、この方法①はラセミ体の製法である。

②ケミストリー エクスプレス (Chemistry Express, 1991年、6巻、No. 3、193~196頁) には、類似するアルデヒド類としてベンズアルデヒドとジケテンとを三価のヨウ化サマリウムの存在下反応させて、メチル 5-ヒドロキシ-3-オキソ-5-フェニルペンタノエートを製造する方法が開示されている。しかし、この方法②はラセミ体の製法である。

【0004】従って、公知の製法①、②のいずれもが、ラセミ体の製法であり、光学活性体を合成する方法ではなかった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者は、アルデヒドとして(E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-プロパン-2-エン-1-アールを用いることを検討した結果、ジケテンとチタン錯体とを有機溶媒中で反応させて光学活性な7-置換ピリジル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体が得られ、さらにシン還元することにより、光学活性な7-置換ピリジル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体が得られることを見いだして本発明を完成了。

【0006】本発明は、(E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-プロパン-2-エン-1-アールとジケテンとチタン錯体とを有機溶媒中で反応させて光学活性な7-置換ピリジル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を製造し、該化合物をシン還元することにより光学活性な7-置換ピリジル-3,5-ジヒドロキ

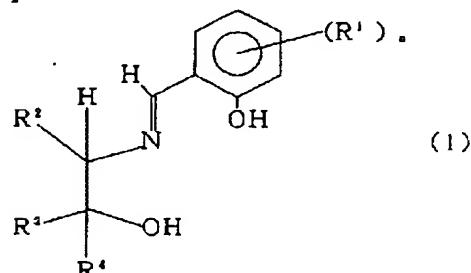
シ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を効率よく得る方法を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は、一般式(1)

【0008】

【化5】



【0009】(式中、R¹はアルキル基を示し、nは整数0、1、2、3及び4より選ばれた任意の整数を示し、R²は水素原子、アルキル基、フェニル基を示し、R³、R⁴は互いに独立して水素原子、アルキル基を示し、R²、R³、R⁴は同時に水素原子であることはない)で表される光学活性なシップ塩基と、一般式(2)

【0010】

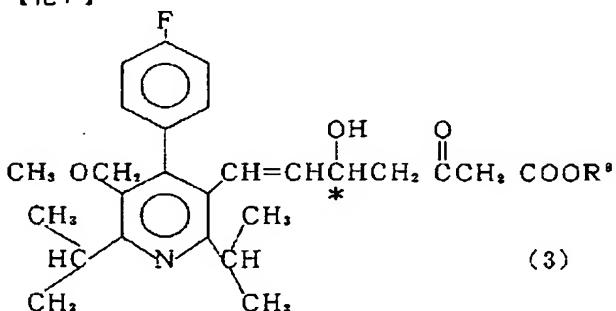
【化6】



【0011】(式中、R⁵はアルキル基又はフェニル基を示す)で表されるチタン化合物とを反応させて得られるチタン錯体と(E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-プロパン-2-エン-1-アールとジケテンとを有機溶媒中で反応させる一般式(3)

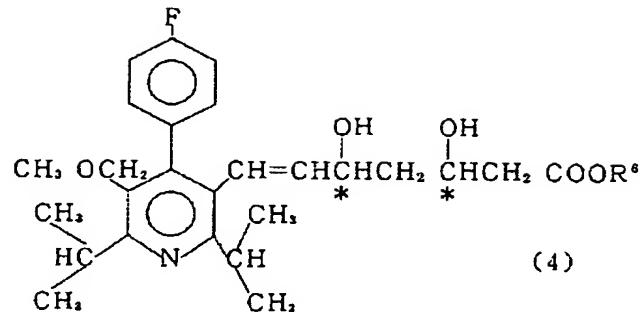
【0012】

【化7】



【0013】(式中、R⁶はアルキル基又はフェニル基を示す)で表される光学活性な7-置換ピリジル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を製造し、シン還元を行い一般式(4)

【化8】



(式中、R⁶は前記と同じ意味を示す)で表される光学活性な7-置換ピリジル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を生成させることを特徴とする光学活性な7-置換ピリジル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体の製法に関する。

【0014】本発明の製法における主な反応は、例えば以下のような反応式(1)で示される反応(1)および反応式(2)で示される反応(2)で表すことができ
る。反応式(1)で示される反応(1)は、「一般式(1)」で示される光学活性なシップ塩基、一般式(2)*20

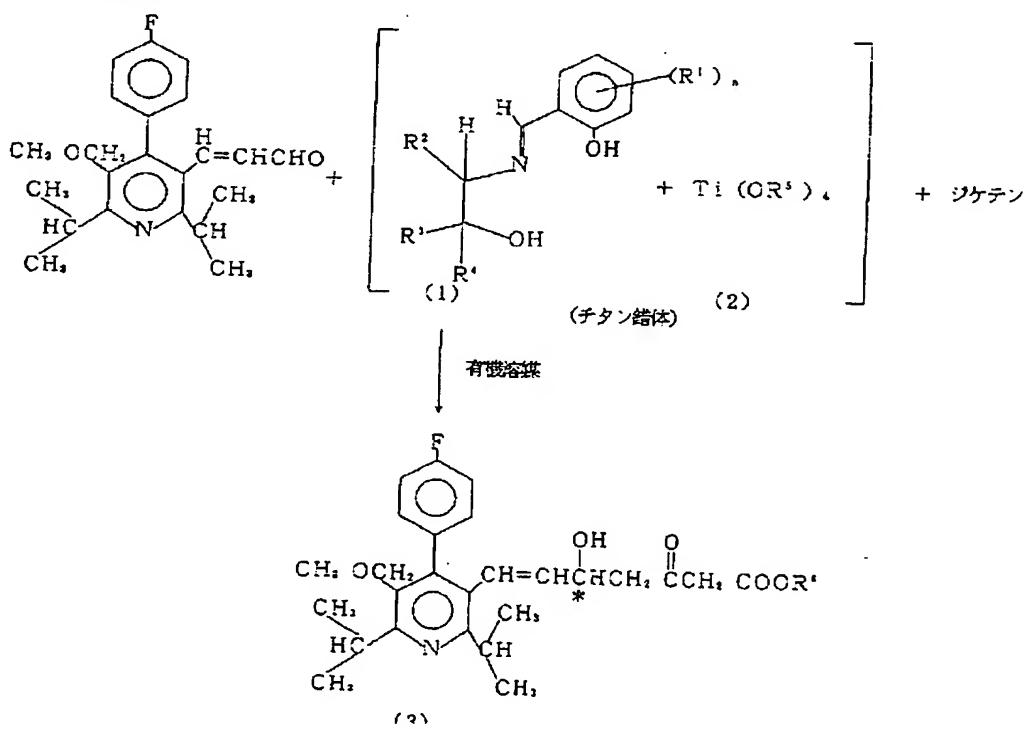
(反応式1)

*で示されるチタン化合物とを反応させて得られるチタン錯体」、(E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-ブロブ-2-エン-1-アールとジケテンとを有機溶媒中で反応させて、光学活性な7-置換ピリジル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を製造する方法である。

【0015】反応式(1)

【0016】

【化9】



【0017】(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は前記と同じ意味を示す)

【0018】本発明の製法の反応(1)において使用する一般式(1)で示される光学活性なシップ塩基におけるR¹としては、例えば炭素数1~10のアルキル基を挙げることができ、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基(各異性体を含む)、ブチル基(各異性体を含む)、ペンチル基(各異性体を含む)であり、更に好ましくは

※しくはtert-ブチル基である。

【0019】nとしては、例えば0、1、2、4の整数を挙げることができ、好ましくは0、1、2であり、さらに好ましくは1である。なお、置換する位置は任意である。

【0020】R²としては、水素原子、フェニル基、例えば炭素数1~10のアルキル基を挙げることができ、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基(各異性体

を含む)、ブチル基(各異性体を含む)、ペンチル基(各異性体を含む)であり、更に好ましくはメチル基、エチル基、イソプロピル基である。

【0021】R³、R⁴としては、互いに独立して、水素原子、例えば炭素数1～10のアルキル基を挙げることができ、好ましくは水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基(各異性体を含む)、ブチル基(各異性体を含む)、ペンチル基(各異性体を含む)であり、さらに好ましくは水素原子である。なお、前記R²、R³、R⁴は同時に水素原子であることはない。

【0022】前記シップ塩基は、ジャーナル オブ オルガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry, 1993年、58卷、1515～1522頁) に記載された方法に準じて製造することができる。例えば、(S)-2-[N-(3-tert-ブチルサリチリデン)アミノ]-3-メチル-1-ブタノールは、(S)-2-アミノ-3-メチル-1-ブタノールと3-tert-ブチルサリチルアルデヒドとをメタノール溶液中、硫酸ナトリウムの存在下に反応させることにより製造できる。

【0023】本発明の製法の反応(1)において使用する一般式(2)で示されるチタン化合物におけるR⁵としては、フェニル基、例えば炭素数1～10のアルキル基を挙げることができ、好ましくはメチル基、エチル基、プロピル基(各異性体を含む)、ブチル基(各異性体を含む)、ペンチル基(各異性体を含む)、ヘキシリ基(各異性体を含む)、ヘプチル基(各異性体を含む)であり、更に好ましくはエチル基、プロピル基(各異性体を含む)、ブチル基(各異性体を含む)、ペンチル基(各異性体を含む)である。このようなR⁵を有する『一般式(2)で表されるチタン化合物』は、チタンテトラアルコキシド類が好ましく、チタンテトライソプロポキシド、チタンテトラn-ブトキシド、チタンテトラエトキシド、チタンテトラn-プロポキシド、チタンテライソペントキシド、チタンテトラネオペントキシド、チタンテトラ1-エチルプロポキシドが更に好ましい。

【0024】本発明の製法の反応(1)においては、光学活性なシップ塩基はいずれか一方の光学異性体のみを持つ化合物を用いる。その場合、使用されるシップ塩基の光学異性体に対応する光学活性を持つ7-置換ピリジル-2-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を得ることができる。

【0025】シップ塩基とチタン化合物を反応させて得られるチタン錯体は、ジャーナルオブ オルガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry, 1993年、58卷、1515～1522頁) に記載されている方法に準じて生成させることができる。例えば、該チタン錯体は、光学活性なシップ塩基とチタンテトラアルコキシドとを塩化メチレン

溶液中で反応させることにより生成させることができる。生成したチタン錯体は、分離することなく反応に使用することができる。

【0026】本発明の製法の反応(1)において製造される、目的化合物(1)である一般式(3)で表される光学活性な7-置換ピリジル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体におけるR⁶は、R⁵と同じ意味を有するアルキル基又はフェニル基を挙げることができる。このようなR⁵を有する『一般式(3)で表される誘導体』は、前記のチタン化合物によって決められることもある。

【0027】また、一般式(3)で表される光学活性な7-置換ピリジル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体には、ケト体、エノール体の互変異性体が存在するが、本発明の製法における光学活性な7-置換ピリジル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体は、ケト体、エノール体のいずれでもよい。

【0028】本発明の製法の反応(1)において使用される(E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-2-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-ブロブ-2-エン-1-アールは、特開平1-216974号公報に記載された方法に準じて製造することができる。

【0029】本発明の製法の反応(1)において使用される一般式(2)で表されるチタン化合物は、その使用量が、光学活性なシップ塩基1モルに対して、0.8～1.2モルの割合になる量であればよく、0.85～1.15モルの割合になる量が好ましい。

【0030】本発明の製法の反応(1)において使用される(E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-2-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-ブロブ-2-エン-1-アールは、その使用量が、シップ塩基1モルに対して通常0.1～1.5モルの割合となる量であればよく、特に0.2～1.0モルの割合となる量が好ましい。添加方法としては、そのまま添加してもよく、後記の有機溶媒に溶解して添加してもよい。

【0031】本発明の製法の反応(1)において使用されるジケテンは、その使用量が、シップ塩基1モルに対して通常0.1～1.5モルの割合となる量であればよく、特に0.2～1.0モルの割合となる量が好ましい。

【0032】本発明の製法の反応(1)において使用される有機溶媒は、反応溶媒としても用いられるので、反応に関与しなければ特に制限はないが、例えば塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン系有機溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系有機溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系有機溶媒、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル系有機溶媒、メタノール、エタノール、プロパンノールなどのアルコール系溶媒を挙げることができる。

【0033】本発明の製法の反応(1)において使用される有機溶媒は、その使用量には特に制限がないが、光学活性なシップ塩基に対して通常0.01~100倍(重量比)の割合となる量であればよく、特に0.1~50倍(重量比)の割合となる量が好ましく、更に1~20倍(重量比)の割合となる量が更に好ましい。

【0034】本発明の製法の反応(1)の反応温度は、使用する有機溶媒の使用量、種類によっても異なるが、通常-150°C~40°Cであり、-120°C~30°Cが好ましく、-100°C~20°Cが更に好ましい。本発明の製法の反応(1)は、例えば窒素ガス、ヘリウムガス、アルゴンガスのような不活性ガスを通気させる条件下で行うことができるが、使用する不活性ガスは、窒素ガス、アルゴンガスが好ましい。

【0035】本発明の製法の反応(1)において、生成した光学活性な7-置換ピリジル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を含む反応混合物から該目的化合物(1)を得る方法は、通常の洗浄操作、分離操作を組合わせて行えばよいが、例えば反応混合物に希酸水溶液または希アルカリ水溶液を加えて攪拌した後、有機溶媒による抽出を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する方法などで目的化合物を得ることが好ましい。

【0036】目的化合物(1)を得る際に用いる希酸水溶液としては、通常、塩酸、硝酸、硫酸などの無機酸の*(反応式2)

*水溶液、シュウ酸、酢酸などの有機酸の水溶液を用いることができ、塩酸、シュウ酸を用いることが好ましい。また、希アルカリ水溶液としては、通常、重曹水、炭酸ナトリウム水溶液などのアルカリ金属炭酸塩の水溶液、水酸化ナトリウム水溶液などのアルカリ金属水酸化物の水溶液、アンモニア水溶液などを用いることができ、重曹水を用いることが好ましい。

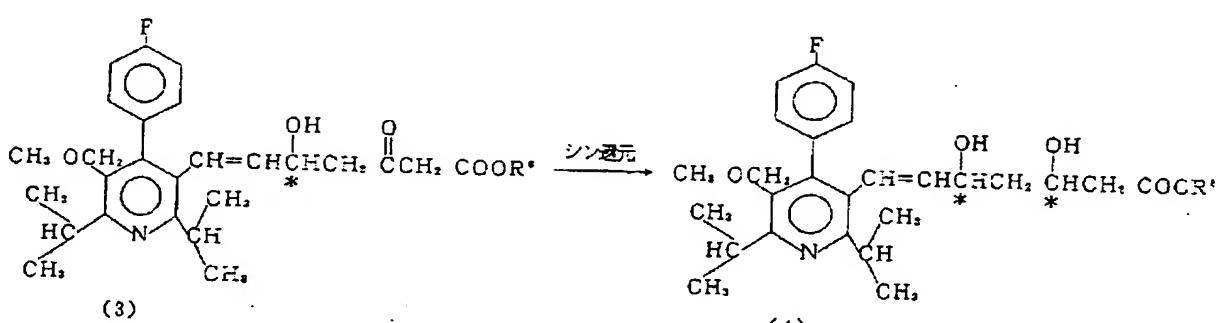
【0037】使用する希酸水溶液または希アルカリ水溶液の使用時の濃度は、特に制限はないが、通常0.05M~1.0Mの濃度であり、0.1M~8Mの濃度が好ましい。希酸水溶液または希アルカリ水溶液の反応混合物に対する使用量は、希酸水溶液または希アルカリ水溶液の濃度、種類によって異なるが、例えば0.24M重曹水を用いた場合、反応混合物に対して、通常1倍~50倍(容量比)であり、2倍~25倍(容量比)が好ましい。

【0038】本発明の製法の反応式(2)で示される反応(2)は、反応(1)で得られた光学活性な7-置換ピリジル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体をシン還元を行うことによって、光学活性な7-置換ピリジル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を製造する方法である。

【0039】反応式(2)

【0040】

【化10】



(式中、R¹は前記と同じ意味を示す)

【0041】反応(2)でいうシン還元とは、光学活性な7-置換ピリジル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を、金属水素化物の存在下、有機溶媒中で、光学活性な7-置換ピリジル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を製造する方法をいう。

【0042】本発明の製法の反応(2)において使用される一般式(3)で表される光学活性な7-置換ピリジル※50

※-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体は、反応(1)において得られたものを用いることができる。

【0043】本発明の製法の反応(2)において使用される金属水素化物としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛などの水素化ホウ素金属化合物を挙げることができ、水素化ホウ素ナトリウムが好ましい。

11

【0044】本発明の製法の反応(2)において使用される金属水素化物は、その使用量が、光学活性な7-置換ピリジル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体1モルに対して、通常0.3~1.5モルの割合になる量であればよく、0.8~1.0モルの割合になる量が好ましい。

【0045】本発明の製法の反応(2)において金属水素化物と共に添加剤を使用することができる。添加剤としては、例えばトリエチルボラン、トリブチルボラン等のトリアルキルボラン類、ジエチルメトキシボラン、ジエチルエトキシボラン等のジアルキルアルコシキボラン類を挙げることができ、好ましくはジエチルメトキシボランである。

【0046】本発明の製法の反応(2)において使用される添加剤は、その使用量が、光学活性な7-置換ピリジル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体1モルに対して、通常0.1~1.5モルの割合になる量であればよく、0.3~1.0モルの割合になる量が好ましい。

【0047】本発明の製法の反応(2)において使用される有機溶媒としては、反応に関与しなければ特に制限はないが、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系有機溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系有機溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系有機溶媒、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系有機溶媒を挙げることができ、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系有機溶媒、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系有機溶媒が好ましく、メタノール、テトラヒドロフランが更に好ましい。製法の反応(2)において使用する有機溶媒は、単独の有機溶媒でも、複数の有機溶媒よりなる混合溶媒でも可能である。この場合混合比は任意である。

【0048】本発明の製法の反応(2)において使用される有機溶媒は、その使用量が、光学活性な7-置換ピリジル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体に対して、通常0.01~1.00倍(重量比)の割合になる量であればよく、0.1~5.0倍(重量比)の割合になる量が好ましい。

【0049】本発明の製法の反応(2)における反応温度は、使用する金属水素化物の種類、使用量によって異なるが、通常-130~25°Cであり、-100~5°Cが好ましい。

【0050】本発明の製法の反応(2)において製造される、目的化合物(2)である一般式(4)で表される光学活性な7-置換ピリジル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体におけるR⁵は、前記と同じ意味を有する。このようなR⁵を有する『一般式(4)で表される誘導体』は、前記のチタン化合物によって決

12

められることもある。

【0051】本発明の製法の反応(2)において、生成した光学活性な7-置換ピリジル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を含む反応混合物から該目的化合物(2)を得る方法は、通常の洗浄操作、分離操作を組合せて行えばよいが、例えば反応混合物に有機溶媒を添加して希釈し、水洗などで無機塩基を除いた後に、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する方法などで目的化合物を得ることが好ましい。

10 【0052】本発明の製法の反応(2)で得られた、光学活性な7-置換ピリジル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体より、例えばジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry, 1985年、28巻、No. 3、347~358頁) に記載された方法に準じて、または参考例に従って4-ヒドロキシ-3-

-メチルグルタルリル-5-(HMG)CO-Aリダクターゼ阻害作用を持つ、3R, 5S-(+)-(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-

20 メトキシメチル-ピリド-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸を製造することができる。

【発明の効果】本発明によれば、光学活性なシップ塩基とチタン化合物とを反応させて得られたチタン錯体と(E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン-1-アールとジケテンとを有機溶媒中で反応させて光学活性な7-置換ピリジル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を製造し、さらにシン還元を行うことによって、目的化合物である光学活性な7-置換ピリジル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体を、光学分割を行うことなく製造できる。

【0053】

【実施例】以下に実施例を示す。実施例、参考例中の光学純度(%ee)は以下に述べるHPLC分析を行って決定した。分析条件は、カラム; CHIRALPAK AD、溶出溶媒; (ヘキサン:エタノール=95:5)+0.1%トリフルオロ酢酸、流速; 1.0ml/min、検出波長; 254nmである。光学活性な7-置換ピリジル-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸エ

40 ステル誘導体は、ケトエノール体の混合物で存在することもあるが、いずれの化合物も光学純度的には同一の値である。

【0054】実施例1

減圧下加熱乾燥した後にアルゴンガスを導入したシュレンク管に、(S)-2-[N-(3-tert-ブチルサリチリデン)アミノ]-3-メチル-1-ブタノール1.45g(5.5mmol)、塩化メチレン10mlおよびチタンテトラブロキシド1.7ml(5.0mmol)を添加した後、室温で1時間攪拌混合した。該シュレン

ク管を-20°Cに冷却後、(E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-プロピ-2-エン-1-アール1.78g(5.0mmol)を添加し、5分間攪拌した後、更にジケテン0.77ml(10mmol)を添加し、-20°Cを保ちながら67時間攪拌して反応させた。得られた反応混合液を、塩化メチレン50mlと0.24M重曹水50mlの混合溶液中に添加し、2時間激しく攪拌し2層溶液を得た。得られた2層溶液は分液し、水層については塩化メチレンによる抽出を3回(順に15ml、5ml、5mlを使用した。)行い塩化メチレン抽出液を得た。塩化メチレン層と塩化メチレン抽出液とを合わせて塩化メチレン溶液を得た。該塩化メチレン溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した後、シリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=75:25)で精製して、5S-(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸n-ブチルエステル2.04gを得た(光学純度:65%ee、(E)-3-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-5-ピリド-3-イル]-プロピ-2-エン-1-アールに対する収率:79%)。

【0055】

¹H-NMR(CDCI₃、400MHz)
 δ : 0.93 ppm(t, J=7.3Hz, 3H)
1.235 ppm(d, J=6.4Hz, 3H)
1.240 ppm(d, J=6.8Hz, 3H)
1.32 ppm(d, J=6.8Hz, 6H)
1.38 ppm(qt, J=7.3Hz, 7.9Hz, 2H)
1.63 ppm(tt, J=6.8Hz, 7.8Hz, 2H)
2.42 ppm(dd, J=2.9Hz, 16.1Hz, 1H
z, 1H)
2.45 ppm(dd, J=6.4Hz, 16.1Hz, 1H
z, 1H)
2.4~2.5 ppm(m, 1H)
3.19 ppm(s, 3H)
3.26 ppm(qq, J=6.4Hz, 6.8Hz, 1H)
3.35 ppm(qq, J=6.4Hz, 6.8Hz, 1H)
3.40 ppm(s, 2H)
4.05 ppm(s, 2H)
4.14 ppm(t, J=6.8Hz, 2H)
4.4~4.6 ppm(m, 1H)
5.24 ppm(dd, J=5.9Hz, 16.1Hz, 1H
z, 1H)
6.34 ppm(dd, J=1.5Hz, 16.1Hz, 1H

z, 1H)
7.0~7.2 ppm(m, 4H)
【0056】実施例2
アルゴン雰囲気下、実施例1で得られたうS-(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸n-ブチルエステル2.04g(光学純度:65%ee)を、乾燥したテトラヒドロフラン30ミリリットルと乾燥したメタノール7.5mlリリットルとの混合溶媒1に溶解して、-75°Cに冷却して混合溶液1を得た。得られた混合溶液を、激しく攪拌しながら、ジエチルメトキシボランの1.0Mテトラヒドロフラン溶液4.3ミリリットル(4.3mmol)を滴下して、-75°Cで15分間攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム162mg(4.3mmol)を加えて、-75°Cで4時間攪拌して反応させた。得られた反応混合溶液に酢酸3.9ミリリットルを加えて反応を終了させた後、酢酸エチル100ミリリットルで希釈し、室温で攪拌した。得られた希釈液を、飽和重曹水12ミリリットルと水48ミリリットルとの混合溶媒2で洗浄(混合溶媒2を更新して、同様の操作を3回行った)した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮を行って濃縮物1を得た。得られた濃縮物1に、メタノール15ミリリットルと濃塩酸4マイクロリットルとを添加して溶解した後、減圧濃縮を行って濃縮物2を得た(同様の操作を5回行った)。得られた濃縮物2を、シリカゲルクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン:酢酸エチル=70:30)で精製して3R, 5S-(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸n-ブチルエステル1.67gを得た[5S-(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-5-ヒドロキシ-3-オキソ-ヘプト-6-エン酸n-ブチルエステルに対する収率:83%]。
【0057】
¹H-NMR(CDCI₃、400MHz)
 δ : 0.94 ppm(t, J=7.3Hz, 3H)
1.1~1.8 ppm(m, 2H)
40 1.23 ppm(d, J=6.8Hz, 3H)
1.24 ppm(d, J=6.8Hz, 3H)
1.32 ppm(d, J=6.8Hz, 6H)
1.38 ppm(qt, J=7.3Hz, 7.8Hz, 2H)
1.63 ppm(tt, J=6.8Hz, 7.8Hz, 2H)
2.40 ppm(dd, J=4.4Hz, 16.1Hz, 1H
z, 1H)
2.42 ppm(dd, J=7.8Hz, 16.1Hz, 1H
z, 1H)

15

2. 9~3. 0 ppm (m, 1H)
 3. 18 ppm (s, 3H)
 3. 29 ppm (sept, J=6. 8Hz, 1H)
 3. 35 ppm (sept, J=6. 8Hz, 1H)
 3. 5~3. 7 ppm (m, 1H)
 4. 0~4. 1 ppm (m, 1H)
 4. 05 ppm (s, 2H)
 4. 12 ppm (t, J=6. 8Hz, 2H)
 4. 2~4. 4 ppm (m, 1H)
 5. 25 ppm (dd, J=6. 4Hz, 16. 1Hz, 1H)
 6. 30 ppm (dd, J=1. 0Hz, 16. 1Hz, 1H)
 7. 0~7. 2 ppm (m, 4H)

【0058】参考例1

実施例2で得られた3R, 5S-(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸n-ブチルエステル5.22mg (1.01mmol) をエタノール1ミリリットルに溶解してエタノール溶液を得た。得られたエタノール溶液に1N-水酸化ナトリウム水溶液2ミリリットルを添加して、室温で30分間攪拌して反応させた。得られた反応溶液に1N-塩酸水溶液に2ミリリットルを加えて中和した後、塩化メチレン10ミリリットルを加えて溶媒抽出操作を2回行って塩化メチレン層を得た。得られた塩化メチレン層をあわせて、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、3R, 5S-(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸4.59mgを得た。[3R, 5S-(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸n-ブチルエステルに対する収率：99%]。

【0059】参考例2

参考例1で得られた3R, 5S-(E)-7-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸4.59mgにトルエン20ミリリットルを加えて溶解しトルエン溶液を得た。得られたトルエン溶液にトリフルオロ酢酸10マイクロリットルを添加した後、80°Cで30分間攪拌して反応させた。得られた反応溶液を室温(20°C)まで冷却後、減圧濃縮を行って濃縮液を得た。得られた濃縮液を、シリカゲルクロマトグラフィー〔溶出溶媒；ヘキサン：酢酸エチル=50:50〕で精製して、4R, 6S-(E)-6-[4-(4-フルオロフェニル)-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリド-3-イルエテニル]-4-ヒドロキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ビラン-2-オン3.66mgを得た(3R, 5S-(E)-7-[4-(4-フルオロフェニ

16

ル]-2,6-ジイソプロピル-5-メトキシメチル-ピリド-3-イル]-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸に対する収率：83%、光学純度：65%ee]。

【0060】

- ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)
 δ: 1. 24 ppm (d, J=6. 8Hz, 6H)
 1. 315 ppm (d, J=6. 4Hz, 3H)
 1. 320 ppm (d, J=6. 8Hz, 3H)
 1. 4~1. 6 ppm (m, 1H)
 10 1. 5~1. 7 ppm (m, 1H)
 1. 6~1. 8 ppm (m, 1H)
 2. 5~2. 7 ppm (m, 2H)
 3. 19 ppm (s, 3H)
 3. 27 ppm (qq, J=6. 4Hz, 6. 8Hz, 1H)
 3. 36 ppm (sept, J=6. 8Hz, 1H)
 4. 05 ppm (d, J=10. 3Hz, 1H)
 4. 06 ppm (d, J=9. 8Hz, 1H)
 4. 1~4. 2 ppm (m, 1H)
 20 5. 0~5. 1 ppm (m, 1H)
 5. 27 ppm (dd, J=5. 9Hz, 16. 1Hz, 1H)
 6. 40 ppm (dd, J=1. 5Hz, 16. 1Hz, 1H)
 7. 0~7. 2 ppm (m, 4H)

【0061】上記本発明の好ましい態様は下記のとおりである。

【0062】1) 一般式(1)のR¹が炭素数1~5のアルキル基を示す光学活性なシップ塩基である、前記の光学活性な7-置換ピリジル-3,5-ジヒドロキシ-ヘプト-6-エン酸エステル誘導体の製法。

【0063】2) 一般式(1)のnが0~2の整数を示す光学活性なシップ塩基である、前記の製法。

【0064】3) 一般式(1)のR²が炭素数1~5のアルキル基を示す光学活性なシップ塩基である、前記の製法。

【0065】4) 一般式(1)のR³、R⁴が水素原子、炭素数1~5のアルキル基を示す光学活性なシップ塩基である、前記の製法。

【0066】5) 一般式(2)のR⁵が炭素数1~7のアルキル基であるチタン化合物を示す、前記の製法。

【0067】6) 一般式(1)のR¹、R²が炭素数1~5のアルキル基を示し、nが0~2の整数を示し、R³、R⁴が水素原子、炭素数1~5のアルキル基を示す光学活性なシップ塩基であり、一般式(2)のR⁵が炭素数1~7のアルキル基を示すチタン化合物である、前記の製法。

【0068】7) 一般式(1)のR¹がtert-ブチル基を示す光学活性なシップ塩基である、前記の製法。

50 【0069】8) 一般式(1)のnが1の整数を示す光

17

学活性なシップ塩基である、前記の製法。

【0070】9) 一般式(1)のR²が炭素数1~3のアルキル基を示す光学活性なシップ塩基である、前記の製法。

【0071】10) 一般式(1)のR³、R⁴が水素原子を示す光学活性なシップ塩基である、前記の製法。

【0072】11) 一般式(2)のR⁵が炭素数2~5

18

のアルキル基を示すチタン化合物である、前記の製法。

【0073】12) 一般式(1)のR¹がtert-ブチル基を示し、R²が炭素数2~3のアルキル基を示し、nが1の整数を示し、R³、R⁴が水素原子を示す光学活性なシップ塩基であり、一般式(2)のR⁵が炭素数2~5のアルキル基を示すチタン化合物である、前記の製法。

フロントページの続き

(72)発明者 河内 康弘

山口県宇部市大字小串1978番地の5 宇部
興産株式会社宇部研究所内